

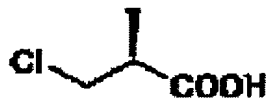
## PRODUCTION OF D-ACETYLTHIOISOBUTYRIC ACID

Patent number: JP9295963  
Publication date: 1997-11-18  
Inventor: SENOO TOSHIAKI, ODA RYOZO  
Applicant: TOYO KASEI KOGYO CO. LTD.  
Classification:  
- international: C07C327/32  
- european:  
Application number: JP19960109661, 19960430  
Priority number(s):

### Abstract of JP9295963

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain D-acetylthioisobutyric acid useful as an important intermediate for captopril known as a hypotensor in high yield in one pot by reacting D-chloroisobutyric acid with thioacetic acid or its salt in the presence of a specific compound.

**SOLUTION:** D-acetylthioisobutyric acid of formula II is produced by reacting D-chloroisobutyric acid of formula I with thioacetic acid or a thioacetic acid salt in the presence of a basic compound. The basic compound is preferably sodium hydroxide or potassium hydroxide and its amount is preferably about 1-3mol based on 1mol of D-chloroisobutyric acid. The thioacetic acid salt is preferably sodium thioacetate or potassium thioacetate from the viewpoint of the availability. The amount of the thioacetic acid salt is preferably about 1-3mol based on 1mol of D-chloroisobutyric acid. The solvent for the reaction is preferably water and its amount is about 6-10 times weight of D-chloroisobutyric acid.



I



II

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-295963

(43) 公開日 平成9年(1997)11月18日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

C 0 7 C 327/32

// C 0 7 M 9:00

識別記号

庁内整理番号

7106-4H

F I

C 0 7 C 327/32

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平8-109661

(22) 出願日 平成8年(1996)4月30日

(71) 出願人 000222554

東洋化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 妹尾 敏昭

兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内

(72) 発明者 織田 亮三

兵庫県高砂市曾根町2900番地 東洋化成工業株式会社化成成品研究所内

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外5名)

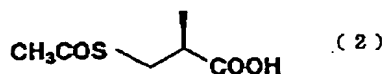
(54) 【発明の名称】 D-アセチルチオイソ酪酸の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 D-クロロイソ酪酸から、容易にしかも高収率で、高品質のD-アセチルチオイソ酪酸を得ることのできる方法を提供する。

【解決手段】 下記式(1)で表されるD-クロロイソ酪酸を、塩基性化合物の存在下に、チオ酢酸またはチオ酢酸の塩類と反応させて下記式(2)で表されるD-アセチルチオイソ酪酸を製造する。

【化1】

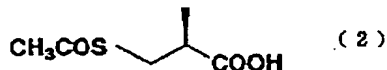


BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)で表されるD-クロロイソ酪酸を、塩基性化合物の存在下に、チオ酢酸またはチオ酢酸の塩類と反応させることを特徴とする下記式(2)で表されるD-アセチルチオイソ酪酸の製造方法。

## 【化1】



【請求項2】 塩基性化合物が、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 チオ酢酸の塩類が、チオ酢酸ナトリウムまたはチオ酢酸カリウムであることを特徴とする請求項1または2に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、D-アセチルチオイソ酪酸の製造方法に関する。D-アセチルチオイソ酪酸は、血圧降下剤であるカプトプリルの重要な中間体である。

## 【0002】

【従来の技術】従来、D-アセチルチオイソ酪酸の製造方法としては、D-クロロイソ酪酸のクロロ基を水硫化ナトリウムまたはチオ炭酸ナトリウムなどによりメルカプト基に置換して中間体のD-メルカプトイソ酪酸を合成した後、無水酢酸を用いてアセチル化を行なう方法が知られている。この方法では、目的物のD-アセチルチオイソ酪酸が、D-クロロイソ酪酸から収率76%で製造される(Chem. Pharm. Bull., 30(9)3139, 1982)。

【0003】しかしながら、上記の製法では、収率が76%程度と低く、しかも次の(1)~(3)のような問題がある。

【0004】(1) 出発物質のD-クロロイソ酪酸から中間体のD-メルカプトイソ酪酸を得て、これからさらに目的物のD-アセチルチオイソ酪酸を得るので、2工程を要する。

【0005】(2) 中間体のD-メルカプトイソ酪酸が強烈な悪臭物質であり、工業的スケールで取り扱う場合に問題となる。

【0006】(3) D-メルカプトイソ酪酸の合成時に不純物として生成するD-メルカプトイソ酪酸のジスルフィド体を還元する工程が必要なために、全工程が長くなる。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、上記

した従来技術の問題点を解消し、D-クロロイソ酪酸から、容易にしかも高収率で、高品質のD-アセチルチオイソ酪酸を得ることのできる方法を提供することにある。

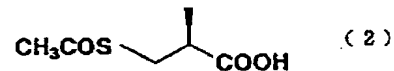
## 【0008】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、水浴媒中でD-クロロイソ酪酸の塩にチオ酢酸またはチオ酢酸の塩類を作用させることにより、1ポットでしかも高収率でD-アセチルチオイソ酪酸が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、下記式(1)で表されるD-クロロイソ酪酸を、塩基性化合物の存在下に、チオ酢酸またはチオ酢酸の塩類と反応させることを特徴とする下記式(2)で表されるD-アセチルチオイソ酪酸の製造方法である。

## 【0010】

## 【化2】



## 【0011】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。

【0012】本発明の製造方法において用いるD-クロロイソ酪酸は、市販されているものでよい。

【0013】本発明の製造方法において用いる塩基性化合物の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム、水酸化アンモニウム等の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸バリウム、炭酸アンモニウム等の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素リチウム等の炭酸水素塩等が挙げられる。好ましい塩基性化合物は、入手が容易である点より、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。これらの塩基性化合物の使用量は、D-クロロイソ酪酸1モルに対し、通常1~5モル、好ましくは1~3モルの範囲である。

【0014】また、本発明の製造方法において用いるチオ酢酸の塩類の具体例としては、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リチウム、チオ酢酸カルシウム、チオ酢酸マグネシウム、チオ酢酸バリウム、チオ酢酸アンモニウム等の塩類が挙げられる。好ましいチオ酢酸の塩類は、入手が容易である点より、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウムである。これらのチオ酢酸塩類の使用量は、D-クロロイソ酪酸1モルに対し、通常1~5モル、好ましくは1~3モルの範囲である。なお、チオ酢酸を用いる場合も、使用量はチオ酢酸塩類

の場合と同じである。

【0015】本発明の製造方法における溶媒としては、入手が容易で、低価格である点より、水が好ましい。溶媒の使用量は、D-クロロイソ酪酸に対し、通常6～20倍重量、好ましくは6～10倍重量の範囲である。

【0016】反応温度は、通常20～100℃、好ましくは50～80℃の範囲である。また、反応時間は、通常2～10時間、好ましくは2～3時間の範囲である。

【0017】反応終了後にD-アセチルチオイソ酪酸を単離するには、常法に従って行えばよい。すなわち、例えば、反応終了後の反応液を酸性となるようにpH調整した後に、有機溶剤で抽出し、得られた有機層を脱水した後に、この有機層から有機溶剤を減圧下で留去する。

【0018】

【実施例】以下、実施例により本発明の製造方法を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0019】実施例1

容量100mlの四つ口フラスコに、D-クロロイソ酪酸8.00g(0.064モル)と水48mlを仕込み、窒素雰囲気下で撹拌下5～10℃の温度に保持しながら、48%水酸化ナトリウム水溶液11.88g(0.144モル)を10分かけて滴下した。滴下終了後、チオ酢酸5.84g(0.077モル)を5～10℃の温度に保ちながら滴下した。滴下終了後、内温を70℃まで昇温して2時間30分反応を行なった。反応終了後、室温まで冷却して5%塩酸を20～25℃で滴下し、pH2とした。次に、酢酸エチル40mlで4回抽出した。抽出して得られた有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過した後、有機溶剤を減圧下で留去して無色透明のオイル状物のD-アセチルチオイソ酪酸9.69gを得た。収率は93%であった。ガスクロマトグラフィー(GC)による純度は99%であった。得られたオイル状物の分析値を以下に示す。

【0020】NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 1.26(3H, d)、2.32(3H, s)、2.8(1H, m)、3.04(2H, m)、11.6(1H, s)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-48.1°(c=1.0、95%EtOH)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 1699

実施例2

容量100mlの四つ口フラスコに、D-クロロイソ酪酸5.00g(0.040モル)と水30mlを仕込

み、窒素雰囲気下で撹拌下5～10℃の温度に保持しながら、48%水酸化ナトリウム水溶液3.50g(0.042モル)を10分かけて滴下した。滴下終了後、チオ酢酸カリウム5.48g(0.048モル)を添加した。添加後、内温を60℃まで昇温して60～70℃で3時間反応を行なった。反応終了後、室温まで冷却して5%塩酸を20～25℃で滴下し、pH2とした。次に、酢酸エチル30mlで4回抽出した。抽出して得られた有機層を合わせ、10%食塩水30mlと水30mlで洗浄した。洗浄後の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過した後、有機溶剤を減圧下で留去して無色透明のオイル状物のD-アセチルチオイソ酪酸5.85gを得た。収率は90%であった。ガスクロマトグラフィー(GC)による純度は99%であった。得られたオイル状物の分析値は、実施例1で得られたもののそれと同様であった。

【0021】実施例3

容量100mlの四つ口フラスコに、D-クロロイソ酪酸8.00g(0.064モル)と水40mlを仕込み、窒素雰囲気下で撹拌下5～10℃の温度に保持しながら、48%水酸化ナトリウム水溶液5.54g(0.067モル)を10分かけて滴下した。次に、予めチオ酢酸5.84g(0.077モル)と水16mlに48%水酸化ナトリウム水溶液6.39g(0.077モル)を加えて調製しておいたチオ酢酸ナトリウムの水溶液を添加した後、内温を70℃まで昇温して2時間30分反応を行なった。反応終了後、室温まで冷却して5%塩酸を20～25℃で滴下し、pH2とした。次に、酢酸エチル40mlで4回抽出した。抽出して得られた有機層を合わせ、10%食塩水40mlと水40mlで洗浄した。洗浄後の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過した後、有機溶剤を減圧下で留去して無色透明のオイル状物のD-アセチルチオイソ酪酸9.60gを得た。収率は93%であった。ガスクロマトグラフィー(GC)による純度は99%であった。得られたオイル状物の分析値は、実施例1で得られたもののそれと同様であった。

【0022】

【発明の効果】本発明の製造方法によれば、D-クロロイソ酪酸から目的物のD-アセチルチオイソ酪酸が、1ポットで容易に、かつ収率よく得られる。さらに、蒸留等の精製を行わずに高純度品を得ることができる。従って、工業的に有利かつ好適な方法である。